

Structure chimique, métabolisme et fonctions biochimiques de la vitamine D

Structure chimique et métabolisme

Le terme « vitamine D » correspond à deux composés, l'ergocalciférol (vitamine D₂), présent dans un nombre très faible d'aliments d'origine végétale, et le cholécalciférol (vitamine D₃), produit dans la peau sous l'effet des rayons ultraviolets B et apporté par quelques aliments d'origine animale (fig. 1). L'absorption intestinale de la vitamine D met en jeu les mêmes mécanismes que celle des lipides. Les besoins en vitamine D (de 10 à 40 µg/j selon le comité d'experts ; 1 µg = 40 UI) sont

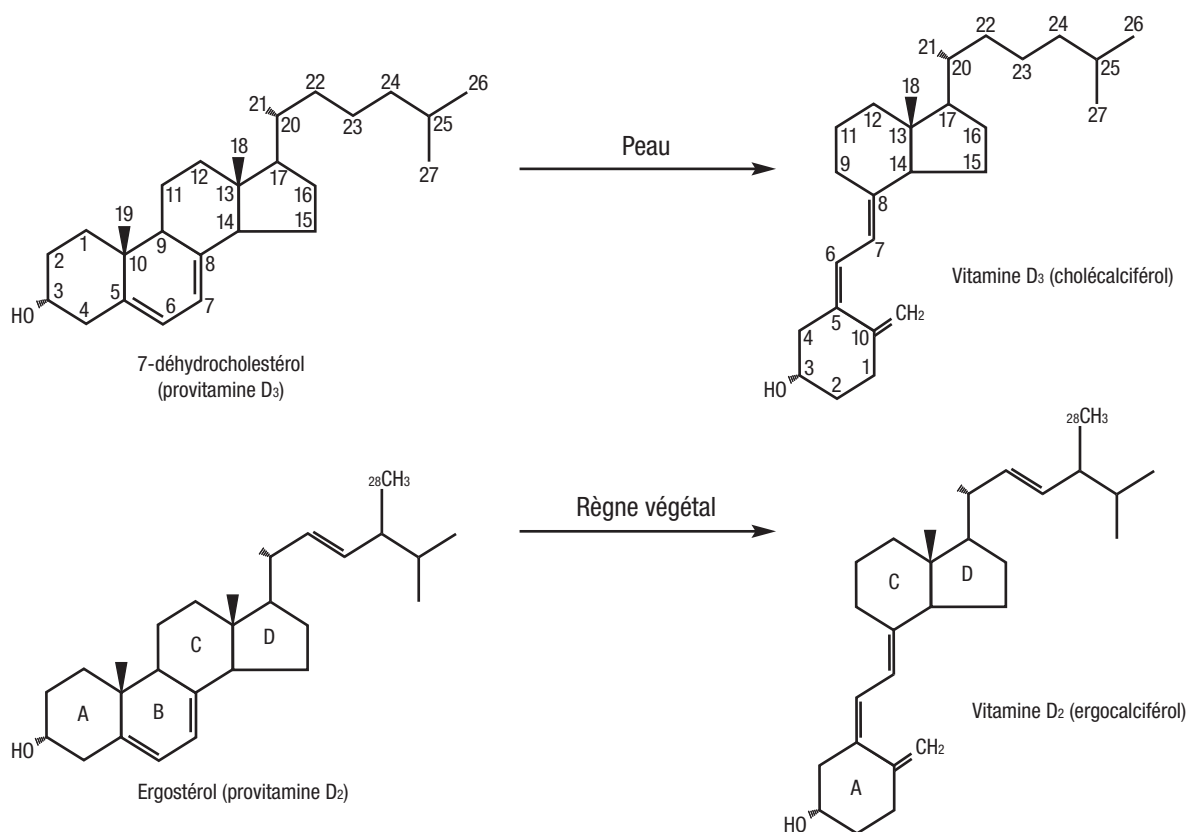
principalement couverts par la synthèse cutanée du cholécalciférol du fait de l'insuffisance des apports alimentaires (de 2 à 3 µg/j). La vitamine D est hydroxylée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D, 25-(OH)D, la principale forme de réserve, puis dans le rein en 1,25-dihydroxyvitamine D, 1,25-(OH)₂D ou calcitriol, la forme hormonale, sous l'action de la 1-α-hydroxylase (fig. 2, sur www.larevuedupraticien.fr). Des déficits en 25-(OH)D et en 1,25-(OH)₂D peuvent donc être observés lors de dysfonctions hépatiques

ou rénales, respectivement. Outre les reins, de nombreux tissus et cellules synthétisent la 1,25-(OH)₂D qui agit localement par voies autocrine et paracrine.

Mécanismes d'action et rôles physiologiques

La 1,25-(OH)₂D agit par voie génomique en se liant à un récepteur spécifique, le récepteur de la vitamine D, et joue un rôle essentiel dans le métabolisme phosphocalcique. Elle favorise l'absorption intestinale du calcium

FIGURE 1 Structure de la vitamine D₂, de la vitamine D₃ et de leur précurseur.





et active la résorption osseuse. Un déficit sévère en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence le développement de pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation. Lorsque le déficit est moins sévère, l'hypocalcémie ainsi induite stimule la sécrétion de la parathormone (PTH) et détermine une hyperparathyroïdie secondaire à l'origine d'une intensification du remodelage osseux qui contribue à long terme à l'ostéoporose, surtout au niveau de l'os cortical, et à l'augmentation du risque de fracture périphérique chez le sujet âgé. Plusieurs études d'intervention ont évalué l'effet d'une supplémentation par la vitamine D, associée ou non au calcium, sur le risque de fracture périphérique. Une méta-analyse récente¹ a conclu à une réduction de 30 % du risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur si la dose administrée était au moins égale à 800 UI/j ou si la concentration de 25-(OH)D était supérieure à 60 nmol/L (soit 24 ng/mL ; 1 ng/mL = 2,5 nmol/L) chez les sujets âgés de plus de 65 ans, autonomes ou institutionnalisés. Plus récemment, il est apparu que la 1,25-(OH)₂D contrôle l'expression de plus de 200 gènes régulant, entre autres, la prolifération et la différenciation cellulaires. Ces actions nouvellement identifiées ont ouvert la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques et stimulé un nombre croissant d'études visant à mettre en évidence la possible influence du statut en vitamine D sur le risque de nombreuses maladies chroniques (cancers, maladies infectieuses, maladies auto-immunes, maladies cardiovasculaires...).

Effets « non classiques » de la vitamine D

De très nombreuses études ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et l'incidence de nombreuses maladies ou anomalies :
– des dizaines d'études suggèrent une association – ce qui n'implique pas nécessairement un lien de causalité – entre le statut en vitamine D et le risque de développer un cancer. Malheureusement, le lien de causalité entre statut bas en vitamine D et risque de cancer reste non prouvé, même quand il est suggéré, du fait de la possibilité de facteurs confondants et de causalité inverse qui limitent la validité des associations rapportées dans les études

observationnelles ;

– le calcitriol joue un rôle immunomodulateur complexe ; il active le système immunitaire inné et inhibe le système immunitaire adaptatif. L'inhibition de l'immunité acquise semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques et le diabète de type 1. C'est ainsi que le risque de développer un diabète juvénile de type 1 est inversement proportionnel aux apports de vitamine D au cours de la première année de vie.² De même, une association inverse existe entre la fréquence des poussées de sclérose en plaques et les concentrations de 25-(OH)D.³

La 1,25-(OH)₂D stimule in vitro la différenciation et l'activité bactéricide des macrophages. On sait que les monocytes/macrophages exposés à un agent infectieux tel que *Mycobacterium tuberculosis* surexpriment le *toll-like receptor 2*, le récepteur de la vitamine D et la 1- α -hydroxylase. Les macrophages ainsi activés produisent localement suffisamment de 1,25-(OH)₂D pour activer la différenciation des monocytes/macrophages, leur transformation en cellules géantes et la libération de peptides antimicrobiens telle que la cathélicidine ;
– plusieurs études suggèrent que la vitamine D est impliquée dans la genèse de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque ; les mécanismes sont complexes et concernent des effets directs de la vitamine D sur la fonction endothéliale mais aussi des effets indirects, la vitamine D inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, réduisant la pression artérielle en inhibant l'expression du gène codant la rénine, tout en augmentant, à l'inverse, le risque de calcifications vasculaires. Trois études de cohortes⁴⁻⁶ montrent une association inverse entre les concentrations de 25-(OH)D et le risque de maladie coronarienne et de pathologie cardiaque mortelle. L'analyse des résultats de l'étude NHANES III⁶ suggère en fait que la relation entre les taux de 25-(OH)D et la mortalité toutes causes a la forme d'une courbe en U, la mortalité étant plus importante lorsque ces taux sont inférieurs à 44 nmol/L et supérieurs à 125 nmol/L.⁷ Mais, ici aussi, de nombreux facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte et, comme pour le cancer, l'*Institute of Medicine* (IOM) américain a considéré en 2011 que les données issues

des études d'association entre le statut vitaminique D et le risque des maladies chroniques ne pouvaient être utilisées pour définir les apports recommandés de vitamine D et les concentrations circulantes de 25-(OH)D optimales.⁸ Quelques essais randomisés ont été publiés, mais les résultats obtenus sont le plus souvent contradictoires et ne peuvent être transposés à la population générale. De ce fait, des essais randomisés réalisés à plus grande échelle et contrôlant plus efficacement les facteurs confondants sont indispensables.

RÉFÉRENCES

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
2. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005;135:323-5.
3. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in MS. *Ann Neurol* 2010;68:193-203.
4. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and the risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
5. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
6. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
7. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
8. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.